

Diabetes mellitus: Eine Volksseuche auf dem Vormarsch. Wie bleibt ein «süßes» Herz gesund?

Prof. Dr. T. Peters, Chefarzt Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie mit Ernährungszentrum

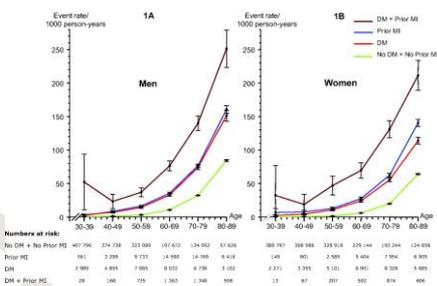
Diabetes Typ 2 – die Volksseuche – die europäischen Zahlen –

At a glance	2015	2040
Adult population (20-79 years)	640 million	643 million
Diabetes (20-79 years)		
Regional prevalence	9.1% (8.9-12.9%)	10.7% (8.2-14.9%)
Age-adjusted comparative prevalence	7.3% (5.5-10.9%)	7.6% (5.7-11.2%)
Number of people with diabetes	59.8 million	71.1 million
(45.1-85.6 million*)		(54.4-98.7 million*)
Number of deaths due to diabetes	427,000	-
Health expenditure due to diabetes (20-79 years)		
Total health expenditure, B+*, USD	154 billion	174 billion
Impaired glucose tolerance (20-79 years)		
Regional prevalence	4.8% (3.1-11.4%)	5.9% (3.6-11.9%)
Age-adjusted comparative prevalence	4.1% (2.8-10.6%)	4.3% (2.7-10.4%)
Number of people with impaired glucose tolerance	21.7 million	24.8 million
(20.3-75.2 million*)		(23.9-79.1 million*)
Type 1 diabetes (0-14 years)		
Number of children with type 1 diabetes	140,000	-
Number of newly diagnosed children each year	21,600	-

<http://www.diabetesatlas.org/#>

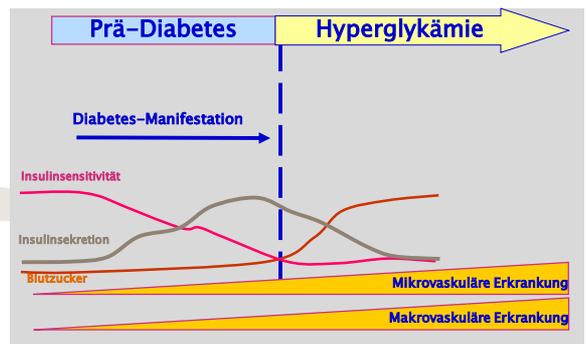
Diabetes 2016

Kardiovaskuläre Mortalität bei Diabetes in Dänemark



Schramm T et al. Circulation 2008;117:1945-1954.)

Entwicklung des Typ 2-Diabetes





5 06.06.2017

Diabetes 2016


Claraspirit
 in besten Händen.

Zusammenfassung

1. Diabetes ist vor allem auch eine Gefässerkrankung, diese bestimmt die Mortalität
2. Sulfonylharnstoffe der 1. und 2. Generation sind ungünstiger als Metformin und andere Antidiabetika
3. Gefäße haben ein Stoffwechsel-„Gedächtnis“ im Hinblick auf die Blutzuckerkontrolle
4. Eine multifaktieller Therapieansatz (Bewegungsverhalten, Ernährung, Statin, Blutdruck) reduziert sehr wirksam die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
5. Pioglitazon hat einen günstigen Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität bei Diabetes, Kontraindikation ist die Herzinsuffizienz
6. Neue orale Antidiabetika scheinen eine eigene direkte Wirkung auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu haben
7. Für schwer übergewichtige Patienten ist die bariatrische Chirurgie eine wichtige Therapieoption

06.06.2017

"Das süsse Herz"

6


Claraspirit
 in besten Händen.

Die UKPDS

3867 Patienten mit Typ2 Diabetes
 nü-BZ 110– 270 mg%
 asymptomatisch

1138 Patienten
 Konventionelle Th.
 Ziel: nü-BZ < 15 mmol/l

2729 Patienten
 intensive Th.
 Ziel: nü-BZ 6.0 mmol/l


Claraspirit
 in besten Händen.

Die UKPDS

Ergebnisse nach 10 Jahren

Eine gute Diabeteseinstellung – HbA_{1c} 7,0 vs 7,9% vermindert das Risiko von

- Diabetes-bezogenen Endpunkten 12 %, p=0,029
- mikrovaskulären Folgeschäden 25 %, p=0,0099
- Myokardinfarkt 16 %, p=0,052


Claraspirit
 in besten Händen.

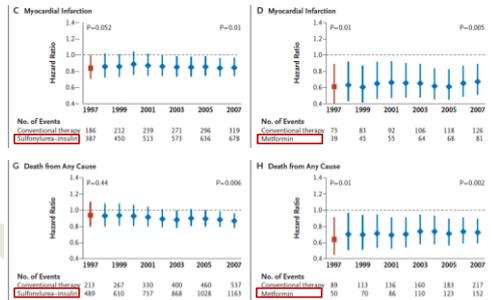
Die UKPDS Ergebnisse nach 10 Jahren

Eine gute Blutdruckeinstellung – 144/82 vs 154/87% vermindert das Risiko von

- Diabetes-bezogenen Endpunkten 24 %, p=0,046
- mikrovaskulären Folgeschäden 37 %, p=0,0092
- Apoplexie 44 %, p= 0,013
- Myokardinfarkt 21%, p=0,13

Claraspital
in besten Händen.

UKPDS- Follow up 20 Jahre



Rury H et al, N Engl J Med 2008;359:1577-89 Claraspital
"Das süsse Herz" in besten Händen.

Steno-2 follow-up Reduziert eine multimodale Therapie des D.m. das kardiovaskuläre Risiko/Mortalität?



Gaede et al, NEJM 2008;358:580-91
"Das süsse Herz"

Claraspital
in besten Händen.

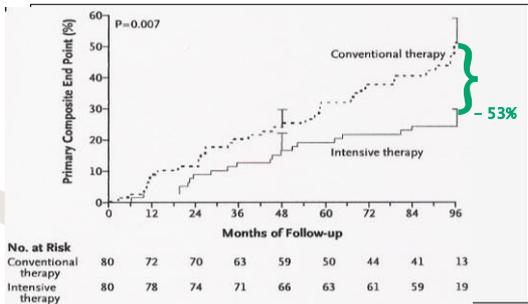
Steno 2-Studie: multifaktorielle Intervention und kardiovaskuläre Erkrankung bei Diabetes Typ2

160 Patienten mit Typ2-Diabetes und Mikroalbuminurie:
Ernährungsberatung und Körperliche Aktivität↑

Variable	Konventionell		Intensiviert	
	1993-1999	2000-2001	1993-1999	2000-2001
Systol RR (mmHg)	<160	<135	<140	<110
Diastol RR (mmHg)	<95	<85	<85	<80
HbA1c (%)	<7,5	<6,5	<6,5	<6,5
Gesamt-Chol. (mmol/l)	<6.5	<4.9	<4.9	<4.5
Triglyceride (mmol/l)	<2.2	<2.0	<1.71	<1.71
ACE-Hemmer	-	+	+	+
Acetylsalicylsäure	-	+	+	+
Mit bek. Ischämie	+	+	+	+
Mit pAVK	-	-	+	+
Ohne KHK oder pAVK	-	-	-	+

Claraspital
in besten Händen.
Gaede et al, NEJM 2003, 348:383-393

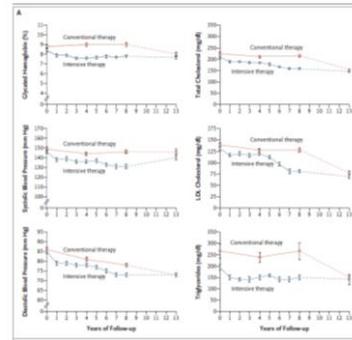
Reduktion des primären, kombinierten makrovaskulären Endpunktes (Steno 2)
Gewicht konstant, Bewegung +30min/Woche, Fettzufuhr↓



Claraspital
in besten Händen.
Gaede et al, NEJM 2003, 348:383-393

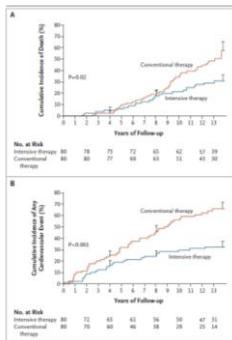
14 06.06.2017

Steno 2: Verlauf der Zielparameter



Caede et al, NEJM 2008, 358:580-91
Claraspital
in besten Händen.

Steno 2: „das metabolische Gedächtnis“



Claraspital
in besten Händen.
Gaede et al, NEJM 2008, 358:580-91

15 06.06.2017



Diabetes 2016

Claraspital
in besten Händen.

16 06.06.2017

Zusammenfassung

1. Diabetes ist vor allem auch eine Gefässerkrankung, diese bestimmt die Mortalität
2. Sulfonylharnstoffe der 1. und 2. Generation sind ungünstiger als Metformin und andere Antidiabetika
3. Gefäße haben ein Stoffwechsel-“Gedächtnis“ im Hinblick auf die Blutzuckerkontrolle
4. Eine multifaktorieller Therapieansatz (Bewegungsverhalten, Ernährung, Statin, Blutdruck) reduziert sehr wirksam die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
5. Pioglitazon hat einen günstigen Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität bei Diabetes, Kontraindikation ist die Herzinsuffizienz
6. Neue orale Antidiabetika scheinen eine eigene direkte Wirkung auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu haben
7. Für schwer übergewichtige Patienten ist die bariatrische Chirurgie eine wichtige Therapieoption

06.06.2017

“Das süsse Herz”

17

Claraspital
in besten Händen.

Look AHEAD (Action for Health in Diabetes)

Randomisierte Studie über 10 Jahre
5100 Typ 2 Diabetiker, 45–76 Jahr, BMI >25
Intensive Lebensstilintervention
Insulinpflichtig bei Einschluss < 30%

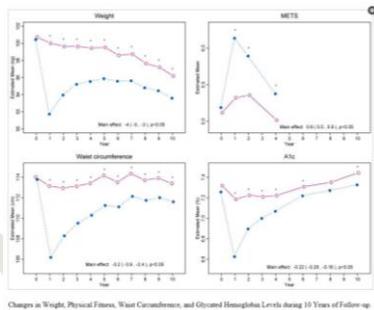
Reduziert eine intensive Lebensstilintervention, die auf Gewichtsverlust durch Kalorienrestriktion und gesteigerte körperliche Aktivität zielt, die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei übergewichtigen Typ 2-Diabetikern?

18 06.06.2017

“Das süsse Herz”

Claraspital
in besten Händen.

Look AHEAD –Resultate 1



19 06.06.2017

“Das süsse Herz”

Claraspital
in besten Händen.

Look AHEAD –Resultate 2

Primary and secondary outcomes and other cardiovascular outcomes.

Outcome	N	DSE N, events/100 yrs	ILI N, events/100 yrs	Hazard ratio, 95% CI, p-value
Primary and secondary outcomes				
Primary: MI, stroke, hospitalized angina and CVD death	821	418, 1.92	403, 1.83	0.93 (0.83, 1.05), p= .505
Secondary 1: MI, Stroke and CVD Death	550	283, 1.25	267, 1.17	0.93 (0.79, 1.10), p= .417
Secondary 2: primary + total mortality	1025	529, 2.43	496, 2.25	0.93 (0.82, 1.05), p= .229
Secondary 3: primary + CABG/PTCA, hospitalized CHF, carotid endarterectomy, PVD and total mortality	1177	600, 2.81	577, 2.67	0.94 (0.84, 1.05), p= .294

20 06.06.2017

“Das süsse Herz”

Claraspital
in besten Händen.

Look ahead-Resultate 3

Intensive Lebensstilveränderung führt

- zu einer Verbesserung der Blutzuckereinstellung
- Zu einer Reduktion des Körpergewichts
- Zu einer Reduktion des Risikos für Depressionen
- Zu einer verbesserten Lebensqualität
- Zu einer Verbesserung der renalen Endpunkte und Harninkontinenz
- einer Reduktion der jährlichen Hospitalizationen (11%, P = 0.004)
- Einer Reduktion der Krankenhaustage (15%, P = 0.01)
- Einer Reduktion der Medikamente (6%, P < 0.001)
- Zur Kostenersparnisse für Hospitalisationen (10%, P=0.04) und Medikamente (7%, P < 0.001), insgesamt \$ 5280/Patient (nur bei Patienten ohne KHK) in 10 Jahren
- und Therapiemehrkosten von \$ 8400 /Patient in 10 Jahren

Dutton G, et al. Prog Cardiovasc Dis. 2015; 58(1): 69-75.
 Espeland M et al. Diabetes care 2014;37:2548-2556
 Rushing J et al. Obes Sci Pract. 2017 Mar;3(1):15-24
 Diabetes 2016



21 06.06.2017

Proactive-Studie

Reduziert Pioglitazon das kardiovaskuläre Risiko?

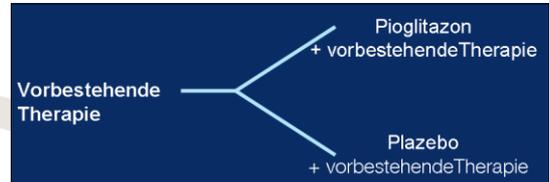
Primärer Endpunkt: Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses aus umfassend zusammengesetztem Endpunkt.

Sekundäre Endpunkte:

Gesamt mortalität+Myokardinfarkt+Apoplex

Kardiovaskuläre Mortalität

Einzelne Ereignisse aus dem primären Endpunkt



22 06.06.2017

"Das süsse Herz"



Proaktive-Studie

Ereignisreduktion eines zusammengesetzten sekundären Endpunkts



23 06.06.2017

"Das süsse Herz"



24 06.06.2017

Diabetes 2016



Zusammenfassung

1. Diabetes ist vor allem auch eine Gefässerkrankung, diese bestimmt die Mortalität
2. Sulfonylharnstoffe der 1. und 2. Generation sind ungünstiger als Metformin und andere Antidiabetika
3. Gefäße haben ein Stoffwechsel-“Gedächtnis“ im Hinblick auf die Blutzuckerkontrolle
4. Eine multifaktorieller Therapieansatz (Bewegungsverhalten, Ernährung, Statin, Blutdruck) reduziert sehr wirksam die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
5. Pioglitazon hat einen günstigen Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität bei Diabetes, Kontraindikation ist die Herzinsuffizienz
6. Neue orale Antidiabetika scheinen eine eigene direkte Wirkung auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu haben
7. Für schwer übergewichtige Patienten ist die bariatrische Chirurgie eine wichtige Therapieoption

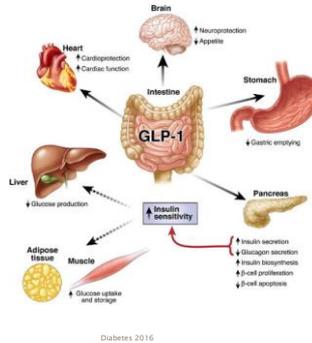
06.06.2017

“Das süsse Herz”

25

Claraspirit
in besten Händen.

Vom Darm zum Herz- Leader



06.06.2017

Claraspirit
in besten Händen.

Liraglutide und kardiovaskuläre Endpunkte bei Diabetes mellitus Typ 2 (LEADER-Studie)

Studiendesign



- Wichtigste Einschlusskriterien
- T2DM; HbA_{1c} >7,0%
 - Bisherige Therapie:
 - Antidiabetika-naiv
 - ≥ 3 OADs
 - oder Basal oder Mischinsulin (\pm OADs)
 - Alter ≥ 50 mit bekannter CV Erkrankung oder chronischer Niereninsuffizienz oder
 - Alter ≥ 60 mit CV Risikofaktoren

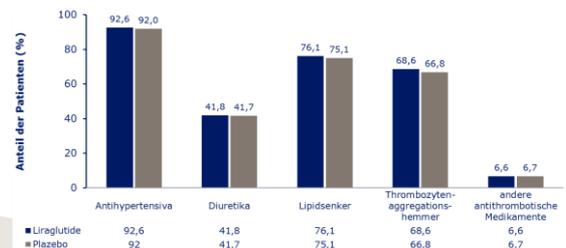
Marso et al., N Engl J Med 2016;375(4):311-22.

27 06.06.2017

“Das süsse Herz”

Claraspirit
in besten Händen.

Kardiovaskulär wirksame Medikamente bei Studienbeginn



Marso et al., N Engl J Med 2016;375(4):311-22.

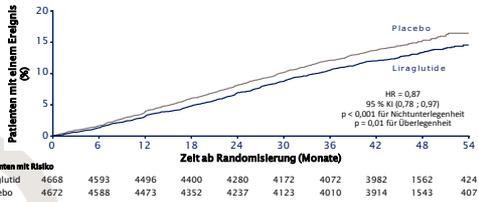
28 06.06.2017

“Das süsse Herz”

Claraspirit
in besten Händen.

Primärer Endpunkt

Kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall



Marso et al., N Engl J Med 2016;375(6):311-22.

Claraspirit
in besten Händen.

29 06.06.2017

"Das süsse Herz"

Zeit bis zum Tod beliebiger Ursache; Zeit bis zum kardiovaskulär bzw. nicht-kardiovaskulär bedingten Tod

	Hazard Ratio (95 % KI)	p-Wert	Liraglutid			Placebo		
			n	%	IR	n	%	IR
Anzahl der Patienten			4668	100,0		4672	100,0	
Tod beliebiger Ursache	0,85 (0,74 ; 0,97)	0,02	381	8,2	2,1	447	9,6	2,5
Kardiovaskulär bedingter Tod	0,78 (0,66 ; 0,93)	0,007	219	4,7	1,2	278	6,0	1,6
Nicht kardiovaskulär bedingter Tod	0,95 (0,76 ; 1,18)	0,66	162	3,5	0,9	169	3,6	1,0



Marso et al., N Engl J Med 2016;375(6):311-22.

Claraspirit
in besten Händen.

30 06.06.2017

Diabetes 2016

Liraglutide-Number needed to treat

(MACE)

66

einen Tod beliebiger Ursache

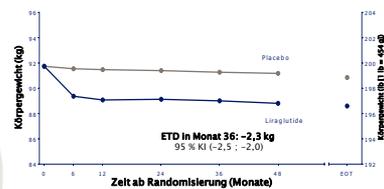
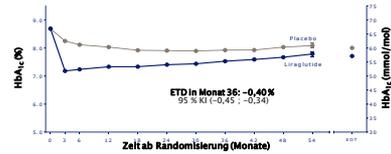
98

Claraspirit
in besten Händen.

31 06.06.2017

Diabetes 2016

Liraglutid - Einfluss auf HbA1c und Körpergewicht



Marso et al., N Engl J Med 2016;375(6):311-22.

Claraspirit
in besten Händen.

32 06.06.2017

Diabetes 2016

UE, die zum dauerhaften Behandlungsabbruch führten

	Liraglutid		Placebo		p-Wert*
	n	%	n	%	
Unerwünschtes Ereignis	444	9,5	339	7,3	< 0,001
Schwerwiegendes UE	192	4,1	245	5,2	0,01
Schweres unerwünschtes Ereignis	164	3,5	188	4,0	0,20
Übelkeit	77	1,6	18	0,4	< 0,001
Erbrechen	31	0,7	2	< 0,1	< 0,001
Diarrhoe	27	0,6	5	0,1	< 0,001
Erhöhter Lipase-Wert†	15	0,3	11	0,2	0,43
Bauchschmerzen	11	0,2	3	0,1	0,03
Verminderter Appetit	11	0,2	3	< 0,1	0,01
Abdominelle Beschwerden	10	0,2	0	0	0,002

Anteil der Patienten (%)

Marso et al., N Engl J Med 2016;375(6):311-22.

Claraspital
in besten Händen.

33 06.06.2017

Diabetes 2016

Von der Niere zum Herz – EMPA-Reg

Wirkmechanismus der SGLT2-Hemmer

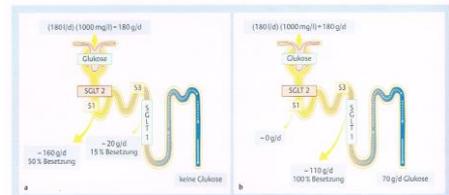


Abb. 2 Renale Glukose-Resorption durch SGLT2 (proximaler Tubulus) und SGLT1 (distaler Tubulus). a: Keine Glukose-Resorption unter physiologischen Bedingungen; b: ca. 70 g Glukoseausscheidung pro Tag bei kompletter Inhibition von SGLT2 (mod. nach [13] mit Daten aus [14]).

34 06.06.2017

Diabetes 2016

Claraspital
in besten Händen.

EMPA-REG-Studie

Studienpopulation:

- > 18 Jahre alt
- Typ 2 Diabetes, ohne Therapie seit 3 Monaten – HbA1c 7 bis 9 %
- oder stabile Therapie seit 3 Monaten – HbA1c 7 bis 10 mmol/l
- GFR > 30 ml/min
- BMI < 35 kg/m²
- Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung: Myokardinfarkt oder Schlaganfall < 2 Monate, angiographische gesicherte Koronastenose(n), instabile AP, pAVK

Primärer Endpunkt (einer von zweien)

- Tod durch kardiovaskuläre Erkrankung, nicht-tödlicher Herzinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall
-

Sekundäre Endpunkte (drei von mehreren)

- Tod jeder Ursache
- Tod aufgrund kardiovaskulärer Erkrankung
- Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz
-

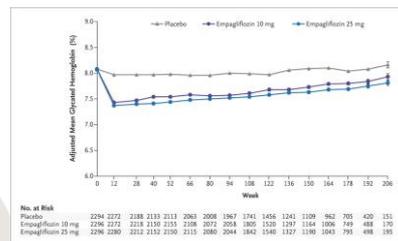
Zinman B. et al., N Engl J Med 2015;373:2117-28.

Claraspital
in besten Händen.

35 06.06.2017

Diabetes 2016

Wirkung von Empagliflozin auf Blutzucker und Gewicht



Nos. at Risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192	206
Placebo	2294	2272	2188	2133	2113	2063	2008	1967	1741	1456	1241	1109	962	705	420	331		
Empagliflozin 10 mg	2296	2272	2218	2150	2135	2118	2072	2054	1805	1520	1297	1184	1006	749	489	370		
Empagliflozin 25 mg	2296	2290	2212	2152	2100	2115	2080	2044	1842	1540	1327	1190	1043	795	498	393		

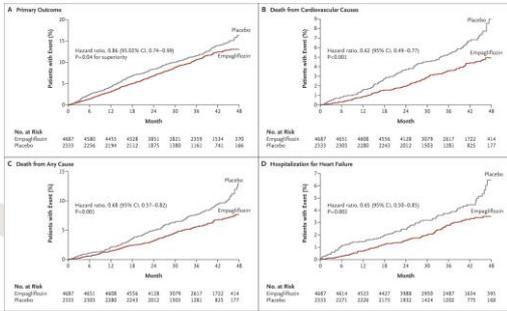
Zinman B. et al., N Engl J Med 2015;373:2117-28.

Claraspital
in besten Händen.

36 06.06.2017

Diabetes 2016

Wirkung von Empagliflozin auf kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität



Zinman B. et al. N Engl J Med 2015;373:2117-28. in besten Händen.

37 06.06.2017

Diabetes 2016

Relevante Nebenwirkungen der SGLT2-Hemmer

- Harnwegs- und Genitalinfekte ♀ > ♂
Aber: in der Regel nur einmal
- Ketoazidose (selten)

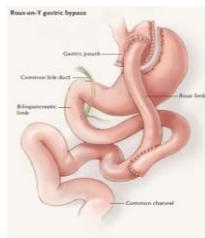
38 06.06.2017

Diabetes 2016

in besten Händen.

Der Bauchchirurg und das Herz

Bariatrische Chirurgie und kardiovaskuläre Mortalität

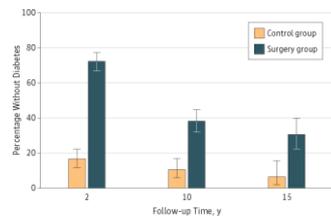


"Das süsse Herz"

in besten Händen.

39 06.06.2017

Diabetes Remission durch bariatrische Chirurgie



Total participants	2	10	15
Control	207	135	62
Surgery	303	236	115
Odds ratio (95% CI)	13.3 (8.5-20.7)	5.3 (2.9-9.8)	6.3 (2.1-18.9)

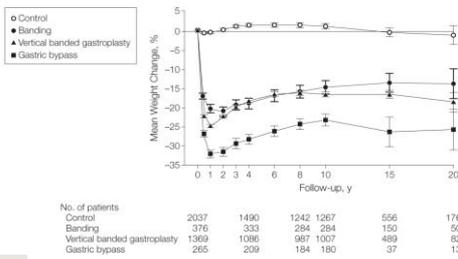
Sjöström et al, JAMA. 2014;311(22):2297-2304

Diabetes 2016

in besten Händen.

40 06.06.2017

20 Jahre: SOS-Gewichtsverlauf



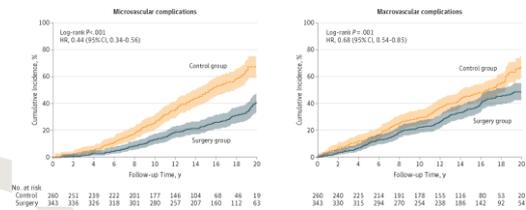
No. of patients	2037	1490	1242	1267	556	176
Control	376	333	284	284	150	50
Bariatric	1369	1096	987	1007	489	82
Vertical banded gastroplasty	265	209	184	180	37	13
Gastric bypass						

Sjöström et al, JAMA 2012 Jan 4;307(1):56-65

"Das süsse Herz"

Claraspital
in besten Händen.

SOS-Studie: Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Diabetikern durch bariatrische Chirurgie



No. at risk	200	215	239	222	203	177	146	104	68	46	18
Control	343	336	326	318	301	280	257	207	160	112	63

Sjöström et al, JAMA, 2014;311(22):2297-2304

"Das süsse Herz"

Claraspital
in besten Händen.



Diabetes 2016

Claraspital
in besten Händen.

Zusammenfassung

1. Diabetes ist vor allem auch eine Gefässerkrankung, diese bestimmt die Mortalität
2. Sulfonylharnstoffe der 1. und 2. Generation sind ungünstiger als Metformin und andere Antidiabetika
3. Gefäße haben ein Stoffwechsel-"Gedächtnis" im Hinblick auf die Blutzuckerkontrolle
4. Eine multifaktorieller Therapieansatz (Bewegungsverhalten, Ernährung, Statin, Blutdruck) reduziert sehr wirksam die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität
5. Pioglitazon hat einen günstigen Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität/Mortalität bei Diabetes, Kontraindikation ist die Herzinsuffizienz
6. Neue orale Antidiabetika scheinen eine eigene direkte Wirkung auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu haben
7. Für schwer übergewichtige Patienten ist die bariatrische Chirurgie eine wichtige Therapieoption

"Das süsse Herz"

Claraspital
in besten Händen.

Schlussfolgerungen

1. Der frühe Diabetes muss vor allem beim jüngeren Diabetiker normnahe eingestellt werden- „Stoffwechselgedächtnis“
2. Metformin – soweit verträglich ist initial das Mittel der Wahl
3. Strenge Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren Cholesterin und Blutdruck
 Zielwerte: LDL <2.6mmol/l (ohne KHK) RR < 140/80
 <1.8 mmol/l (mit KHK)
4. Lifestyle verbessert die Stoffwechseleinstellung und reduziert die Mortalität
5. Bei Patienten mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren oder bestehender koronarer Herzkrankheit sollte Liraglutid oder ein SGLT2-Hemmer zum Einsatz kommen
6. Bei Patienten mit BMI > 35 kg/m2 sollte eine bariatrische Operation diskutiert werden.

06.06.2017

"Das süsse Herz"

45

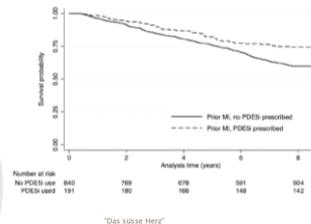
Claraspital
in besten Händen.

ORIGINAL ARTICLE

Phosphodiesterase type-5 inhibitor use in type 2 diabetes is associated with a reduction in all-cause mortality

Simon G Anderson^{1,2} David C Hutchings,¹ Mark Woodward,^{2,3} Kazem Rahimi,² Martin K Rutter,^{4,5} Mike Kirby,⁶ Geoff Hackett,⁷ Andrew W Trafford,¹ Adrian H Heald^{8,9}

Heart 2016;102:1750-1756. doi:10.1136/heartjnl-2015-309223



06.06.2017

"Das süsse Herz"

46

Claraspital
in besten Händen.



Vielen Dank!
Fragen?

47 06.06.2017

Diabetes 2016

Claraspital
in besten Händen.